

RAQUEL CAMPOS GALVÃO DE QUEIRÓS

**INSENSIBILIDADE ANDROGÊNICA COMPLETA E
HÉRNIA INGUINAL. RELATO DE 3 CASOS.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS

1999

RAQUEL CAMPOS GALVÃO DE QUEIRÓS

**INSENSIBILIDADE ANDROGÊNICA COMPLETA E
HÉRNIA INGUINAL. RELATO DE 3 CASOS.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a conclusão
no Curso de Graduação em Medicina.**

Coordenador do Curso: Edson José Cardoso

Orientador: José Antonio de Souza

Co-orientadora: Marilza Leal Nascimento

FLORIANÓPOLIS

1999

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai – Dr. Luís César Galvão de Queirós – pelo exemplo de sabedoria, inteligência, honestidade, honradez e coragem, além do modelo de amor, dedicação irrestrita e constante culto à família.

A minha mãe – Esther Luiza – pelos infindáveis estímulos e por ter sido a minha grande companheira nos bons e maus momentos de minha vida.

A minha avó – Sylvia Moreira da Silva (*In Memoriam*) pela grande dedicação e amor sempre dada aos seus saudosos sobrinhos-filhos e sobrinhos-netos.

Ao meu namorado – Dr. Edson José Schneider – pelo amor que mudou minha vida, pela amizade, pela paciência e pelo comprometimento em prol da consecução deste humilde trabalho.

Aos meus irmãos – Leonardo e Marcelo – pelo carinho, compreensão, atenção e disponibilidade a mim dedicados.

Ao meu tio – Mestre Prof. Sílvio Galvão de Queirós (*In Memoriam*) – pelo exemplo de cultura, sabedoria e intelecto.

Ao meu orientador – Dr. José Antonio de Souza – pela grande amizade na relação Mestre-Aluno, pelo grande interesse e pelos múltiplos ensinamentos científicos a mim lecionados, com grande competência e humildade.

A minha amiga - Gabriela Balbinot – pela importante colaboração neste trabalho.

As minhas fiéis amigas - Gisele, Júlia e Cíntia - por fazerem parte da minha vida.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 1.INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2.LITERATURA..... | 4 |
| 3.OBJETIVO..... | 20 |
| 4.RELATO DE CASOS..... | 21 |
| 5.DISSCUSSÃO..... | 26 |
| 6.REFERÊNCIAS..... | 30 |
| NORMAS ADOTADAS..... | 34 |
| RESUMO..... | 35 |
| SUMMARY..... | 36 |

1 . INTRODUÇÃO

A síndrome de insensibilidade androgênica (IA), também denominada síndrome de feminização testicular, ou ainda síndrome do testículo feminilizante foi inicialmente descrita por Morris ¹ em 1953 que, em um estudo de 82 casos, sugeriu o termo "feminização testicular" para descrever pacientes com fenótipo feminino porém com sexo genético e gonadal masculino.

Sua prevalência varia de 1:10000 a 1:64000 nascimentos de crianças do sexo masculino ^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}, com baixa incidência em negros ^{3, 10}.

Nebril et al. ¹¹ e Esclapes et al. ⁸ referiram-na como a causa de pseudo-hermafroditismo de maior interesse clínico, sendo considerada a mais freqüente de acordo com alguns autores ^{8, 9, 12, 13, 14, 15}. Esclapes et al. ⁸ afirmaram representar aproximadamente 20% de todos os casos de intersexualidade.

É caracterizada por se apresentar em indivíduos que, apesar de terem testículos, reproduzem parcial ou completamente um fenótipo feminino ^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20}. É originada de um transtorno na ação androgênica periférica devido a um defeito nos receptores teciduais de androgênio ^{2, 3, 4, 5, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 19}.

A inoperância periférica da testosterona, essencialmente no tubérculo genital, impede o processo de virilização levando ao desenvolvimento de genitais externos femininos. Dessa maneira, o recém-nascido é identificado como do sexo feminino e educado como tal ^{2, 4, 7, 11, 15, 19}.

Essa síndrome tem caráter familiar, com herança autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X, descrita como uma alteração em um gene do braço longo deste cromossomo ^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22}, codificador dos

receptores androgênicos. Assim, as mutações que porventura ocorrerem nesse gene serão totalmente expressas nos indivíduos com cariótipo 46 XY³.

Diáz et al.² e Shah et al.⁴ relataram que em 1/3 dos casos não existe relação histórica familiar. Tem sido sugerida a possibilidade da ocorrência de novas mutações genéticas^{2, 4, 13}.

A IA é classificada em completa ou incompleta de acordo com o grau de virilização da criança^{2, 4, 5, 13, 18, 19, 20, 23}.

A forma completa caracteriza-se pela total insensibilidade aos androgênios testiculares, levando à ausência de genitália interna e externa masculina. Os pacientes possuem fenótipo feminino e, na puberdade, apresentam escassos pêlos pubianos e ausência de pilificação axilar. Os caracteres sexuais secundários são femininos, com desenvolvimento mamário normal, genitália externa feminina normal, clitóris normal, mas com vagina curta em fundo cego^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15}. Os genitais internos femininos são geralmente ausentes devido à presença do fator inibidor mülleriano (FIM)^{5, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 21, 24}. Esses pacientes possuem testículos, na maioria dos casos localizados no abdome, dentro do canal inguinal ou mesmo na região dos grandes lábios^{2, 3, 6, 9, 12, 18, 20}.

Geralmente o médico é procurado em função de amenorréia primária ou pela presença de hérnia inguinal, sendo um achado comum em crianças em fase pré-puberal^{2, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 20}.

A forma incompleta é mais rara^{9, 12, 20}, com uma incidência aproximada de 10% dos casos de IA^{13, 19, 20}. O quadro clínico é menos específico e de mais difícil manuseio. O fenótipo pode variar desde uma mulher virilizada até homens não virilizados, com pênis curto e hipospádia (genitália ambígua)^{2, 3, 4, 9, 16, 18, 20}. Pode ocorrer, também, em alguns casos de esterilidade masculina^{2, 10, 12}.

No que diz respeito à forma completa, o diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, avaliações endocrinológica e citogenética e, por fim,

num exame pélvico adequado. Este último, seja por ultra-sonografia (USG) ou outros métodos de imagem, é essencial não só para determinar a localização das gônadas mas também para o rastreamento de remanescentes müllerianos na cavidade pélvica. O exame anatomopatológico das gônadas deve ser realizado ^{4, 5, 11, 15, 16, 18}.

O tratamento consiste na exérese das gônadas seguida de reposição hormonal. Porém, quando deve ser a operação realizada, se no momento do diagnóstico ^{4, 7, 12, 22} ou após o término da puberdade ^{2, 5, 9, 13, 14, 15, 17, 19, 20}, ainda é discutido na literatura.

É consenso entre os autores que estas pacientes, fenotipicamente femininas, devem continuar a ser tratadas como tais após o diagnóstico, uma vez que seu desenvolvimento inicial foi no sexo feminino, tanto fenotipicamente quanto nos aspectos hormonal, legal e psicossocial ^{2, 3, 4, 6, 8, 11, 19}.

A IA pode ser uma doença de difícil manuseio para o médico, porém traz problemas complexos e traumatizantes para o indivíduo e sua família. Por este motivo um melhor conhecimento da doença e de sua abordagem correta é de suma importância ⁴.

A possibilidade do diagnóstico precoce da IA em decorrência da presença de gônada no saco herniário durante herniorrafias inguinais em meninas motivou a realização do presente trabalho no intuito de alertar os profissionais para esta doença.

2 . LITERATURA

Foram relatados, no século passado, casos da forma completa de IA, mas foi Lawson que reconheceu a etiologia em 1950 quando uma paciente com amenorréia e sem pêlos pubianos e axilares confirmou ser irresponsiva à terapia com testosterona ⁶. Morris (1953) ¹ descreveu 82 casos da forma completa de IA.

Prevalências variadas de IA foram relatadas, como de 1:60000 nascimentos de crianças do sexo masculino ^{2, 3, 4, 10}, com baixa ocorrência em negros ^{3, 10}. Outras foram referidas por Koren et al. ⁵ e Styne ⁶ (1:20000 a 1:64000), Bangsboll et al. ⁷ (1:10000 a 1:62400), Esclapes et al. ⁸ (1:20000 a 1:50000) e Velidedeoglu et al ⁹ (1:50000). Parera ¹² sugeriu a prevalência 1:20000 para a forma completa.

O fenótipo masculino ou feminino é determinado pelo sexo gonadal, diretamente relacionado ao genótipo ^{2, 15} e aos hormônios produzidos pelas gônadas ². O sexo cromossômico é estabelecido no momento da fecundação, mas a diferenciação sexual é desencadeada somente em torno da 8ª semana de gestação ².

Os genitais internos são derivados de estruturas embriológicas diferentes, presentes no estágio de indiferenciação gonadal. Os ductos de Müller são precursores da genitália interna feminina (útero, trompas uterinas e terço superior da vagina) e os ductos de Wolff da masculina (epidídimos, ductos deferentes, ductos ejaculadores e vesículas seminais) ^{2, 11, 12, 13}.

As estruturas embrionárias, primitivamente indiferenciadas e originadoras das gônadas e órgãos genitais, têm tendência inata à expressão fenotípica feminina. Desta forma, se não existirem fatores reguladores, as gônadas

indiferenciadas evoluem a ovários e os derivados müllerianos serão formados, as estruturas wolffianas regridem ² e os genitais externos adotarão uma morfologia feminina. Isto acontece quando o genótipo é feminino e sem a presença do cromossomo Y ^{2, 11, 21}.

Entretanto, quando o feto tem genótipo XY, a diferenciação gonadal e fenotípica feminina não ocorre devido principalmente a dois fatores codificados no cromossomo Y: o fator determinante testicular (FDT), que promove a diferenciação da gônada primitiva em testículo ^{11, 12}, e o antígeno H-Y, intimamente ligado à espermatogênese ¹¹.

O testículo fetal uma vez diferenciado é o responsável pela elaboração de dois hormônios no processo da determinação sexual masculina. O primeiro, o FIM, é produzido pelas células testiculares de Sertoli e tem como funções a inibição específica e a regressão dos ductos de Müller entre a 6^a e a 11^a semana de gestação ¹³. O segundo, a testosterona, produzida pelas células testiculares de Leydig, que, sob o estímulo da gonadotrofina coriônica humana (GCH) produzida pela placenta, estimula os ductos de Wolff no seu processo de diferenciação, determinando assim a virilização da genitália interna ^{2, 11, 12, 13, 21}.

A testosterona é o principal androgênio secretado pelos testículos. Age nos órgãos-alvo pela penetração na membrana celular por difusão passiva e sua união a receptores específicos intracelulares, ou pela sua conversão a dehidrotestosterona (DHT) por ação da enzima α -5-redutase, unindo-se posteriormente a estes receptores ^{4, 12, 13, 19, 21}. O complexo hormônio-receptor, uma vez formado, penetra na membrana nuclear unindo-se a zonas específicas do ácido desoxirribonucléico (DNA), onde se realiza a transcrição a ácido ribonucléico (RNA) mensageiro, que por sua vez leva a informação genética ao citoplasma para a formação de novas proteínas ².

A DHT é a mediadora da ação androgênica na maioria dos tecidos e promotora da formação da genitália externa masculina, uretra e próstata a partir

do seio urogenital e tubérculo genital^{2, 11, 12, 13, 19}. É considerada por Chávez et al.¹⁹ o mais potente androgênio humano.

Desta maneira, ocorre a virilização da genitália interna e externa masculinas sob o controle da testosterona e DHT, respectivamente, processo este que se completa no 1º trimestre da gestação^{2, 13}.

A patogênese da IA decorre de um transtorno na ação androgênica periférica devido a um defeito nos receptores teciduais de androgênio, que pode ser tanto qualitativo, por alteração estrutural do receptor ou mesmo alteração na sequência pós-receptor, ou quantitativo, por diminuição da quantidade de receptores ou ausência dos mesmos^{2, 3, 4, 5, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 19}. Este distúrbio é gerado por uma anomalia do gene codificador destes receptores que impede a ativação da transcrição do mesmo, interferindo na resposta tecidual aos androgênios. Isto causa bloqueio da diferenciação sexual masculina^{5, 12, 15} por resistência periférica à atividade biológica da testosterona e DHT^{14, 12, 15, 19}.

A alteração celular pode localizar-se em qualquer dos 3 sítios maiores de ação androgênica, seja no pré-receptor (por alterações na enzima α -5-redutase), no receptor androgênico intracitoplasmático ou no pós-receptor (nas fases subseqüentes da ação androgênica)^{2, 3, 13}.

Diaz et al.² descreveram que as alterações dos receptores protéicos androgênicos podem ser encontradas tanto na IA completa quanto nas síndromes de Reifensten (pseudohermafroditismo parcial masculino) e da infertilidade masculina (azospermia e oligospermia).

A inoperância periférica da testosterona, essencialmente no tubérculo genital, impede o processo de virilização, levando, portanto, ao desenvolvimento de genitais externos femininos. Assim, o recém-nascido é identificado como do sexo feminino e educado como tal^{2, 4, 7, 11, 15, 19}.

A carência de atividade biológica da testosterona e da DHT na hipófise e hipotálamo leva a um aumento das taxas de hormônios luteinizante (LH) e

folículo estimulante (FSH) que estimulam os testículos à maior produção de testosterona. Apesar de níveis androgênicos elevados, a retroinibição não se processa pela insensibilidade tecidual mantendo-se níveis constantemente elevados de FSH e LH ³. Perpetua-se, desta forma, um processo de retroalimentação sem repercussão nos tecidos por defeito do receptor ^{2, 19}. Ocorre, secundariamente, uma hiperplasia das células de Leydig e níveis geralmente elevados de testosterona na puberdade ¹².

Há uma produção adequada de testosterona bem como sua conversão periférica a DHT, mas os receptores das células-alvo não respondem (forma completa) ou respondem apenas parcialmente (forma incompleta) à sua ação ³. O desenvolvimento dos ductos de Wolff e a espermatogênese são ausentes ou mínimos nos portadores dessa síndrome já que esses processos são androgênio-dependentes ^{5, 20}.

Esses níveis elevados de FSH e LH estimulam também o aumento da secreção de estrogênios pelos testículos ^{2, 19}. Aliado a isto, há o processo de conversão periférica da testosterona em excesso a estrogênios, principalmente nos tecidos gordurosos, processo este responsável por 75% da produção deste hormônio no sexo masculino ². A presença destes estrogênios leva ao desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos, caracterizando-os como meninas ².

Segundo Aguilar Martinez, citado por Diaz et al. ², os fatores pré-natais que podem influir na gênese da IA não estão bem estabelecidos, porém, o uso de drogas como a clorpromazina, as crises hipertensivas na gestação e o retardo de crescimento intra-uterino poderiam originar quadros de alterações metabólicas e endócrinas resultando em má nutrição fetal e desencadeando a IA.

Esta síndrome tem caráter familiar, com herança autossômica recessiva e ligada ao X, descrita como uma alteração em um gene do braço longo deste cromossomo ^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22}. Apresenta em 2/3 dos casos

história familiar de casos semelhantes ². É sugerido por alguns autores que haja, no terço restante dos casos, a ocorrência de novas mutações genéticas ^{2, 4, 13}.

Chávez et al. ¹⁹ preconizaram que o aconselhamento genético deve basear-se no entendimento do mecanismo de transmissão da síndrome e referiram que a mãe que tem 2 filhos homens afetados é portadora obrigatória do gene anômalo, e que suas filhas (46 XX) teriam 50% de risco de serem portadoras de tal gene.

Parera ¹² recomenda que se realize o diagnóstico molecular nos casos de resistência total ou parcial aos androgênios, para que se possa estabelecer um estudo familiar que permita a detecção de mulheres portadoras do cromossomo X anômalo, possibilitando até mesmo o diagnóstico em período pré-natal. O estudo da origem do cromossomo portador da anomalia tem permitido estabelecer que o número de novas mutações é elevado e mais freqüente no estágio da meiose masculina. Assim, a mutação é transmitida às filhas, que se tornam portadoras.

Vilanova et al. ¹³ observaram em sua casuística que as formas completa e incompleta da síndrome não ocorrem em uma mesma família.

Há vários relatos de casos da forma completa da síndrome com história familiar: Chávez et al. ¹⁹ descreveram 2 casos em um total de 6 irmãs. Swanson e Coronel ²⁴ relataram 1 caso de paciente com 1 irmã com queixa de amenorréia primária e infertilidade para os quais nenhuma investigação foi realizada. Heller et al. ²¹ descreveram 1 caso que, apesar de ter 1 irmã normal, com cariótipo 46 XX, tinha história de 2 primas, filhas de sua tia materna, portadoras da síndrome. Vilanova et al. ¹³ descreveram 2 séries de 3 irmãs. Velidedeoglu et al. ⁹ relataram a IA completa em 3 irmãs.

Já Oliveira et al. ²⁰, num relato de 5 casos da forma incompleta, encontrou 1 irmã com afecção semelhante em apenas 1 caso. Koren et al. ⁵ descreveram 1 caso de paciente com 1 tia materna e 1 irmã com diagnóstico de IA. Bangsboll et al. ⁷ encontraram 2 pares de irmãs e outros 3 com relação de consangüinidade (2

irmãs e 1 sobrinha das mesmas). Shah et al.⁴ descreveram 5 casos de pacientes que tiveram seu diagnóstico realizado devido à presença de história familiar da síndrome. McNeill et al.²⁵ relataram também 1 caso com história familiar positiva. Viner et al.¹⁶ encontraram história familiar em 50% dos casos da forma completa.

A IA completa foi anteriormente denominada de síndrome do testículo feminilizante - forma completa - ou síndrome de Morris³. É a 3ª causa mais freqüente de amenorréia primária depois da disgenesia gonadal e da ausência congênita de vagina^{2, 6, 14} e, de acordo com Obianwu et al.¹⁴, é responsável por 10% de tais casos e representa a total insensibilidade aos androgênios testiculares com interrupção completa da virilização. Ocorre ausência de genitálias interna e externa masculinas, fenótipo feminino e, na puberdade, a presença de escassos pêlos pubianos e ausência de pilificação axilar. Os caracteres sexuais secundários são femininos, com desenvolvimento mamário normal, genitália externa feminina normal, clitóris normal, mas com vagina curta em fundo cego^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15}. As glândulas mamárias estão presentes devido à hiperestimulação testicular com níveis aumentados de estrogênios e testosterona, e o tamanho da vagina geralmente é suficiente para relações sexuais¹². Os genitais internos femininos são geralmente ausentes devido à presença do FIM^{5, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 21, 24}.

Os testículos são distópicos e se localizam na maioria das vezes no abdome, dentro do canal inguinal ou mesmo na região dos grandes lábios^{2, 3, 6, 9, 12, 18, 20}. De acordo com Oliveira et al.²⁰, em 21% dos casos localizam-se na região de ovários, 19% nos grandes lábios e em cerca de 50 a 60% nas regiões inguinais, simulando hérnias.

O diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, avaliações endocrinológica e citogenética e, por fim, num exame pélvico adequado. Este último, seja por USG ou outros métodos de imagem, é essencial não só para

determinar a localização das gônadas mas também para o rastreamento de remanescentes müllerianos na cavidade pélvica. O exame anatomopatológico das gônadas deve ser realizado ^{4, 5, 11, 15, 16, 18}.

A maioria dos casos é diagnosticada durante a puberdade devido à queixa de amenorréia primária ^{2, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 20} sendo pouco habitual o diagnóstico em idades mais avançadas, condição que ocorre em pacientes com baixo nível econômico e cultural, como relatado por Nebril et al. ¹¹. Nestes casos a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética constituem um elemento diagnóstico útil para a visualização de testículos criptorquídicos e para a pesquisa de órgãos genitais internos ¹¹.

Esclapes et al. ⁸ referiram dispareunia ao início da vida sexual ativa como queixa.

Na infância, a IA completa pode passar despercebida. No entanto, deve ser investigada em meninas pré-púberes com hérnia inguinal e massa palpável ^{3, 13}. A presença de hérnia inguinal é um achado comum em crianças portadoras da forma completa desta síndrome no período pré-puberal ^{2, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 20}.

Koren et al. ⁵ e Viner et al. ¹⁶ sugeriram que aproximadamente 1 a 2 % das meninas com hérnias inguinais são portadoras de IA. Bangsboll et al. ⁷ associaram esta síndrome à hérnia inguinal feminina, referindo que cerca de 50% dos pacientes com a síndrome são inicialmente investigados em decorrência da presença de hérnia inguinal.

Assim, o cirurgião deve estar sempre alerta à possibilidade da presença desta síndrome durante a prática de herniorrafia inguinal em meninas em idade pré-puberal. Handa et al. ¹⁷ preconizaram que, durante este ato, seja realizada biópsia de gônadas mesmo se consideradas de aparência anormal.

Vilanova et al.¹³ descreveram a presença de hérnia inguinal bilateral em 54% dos casos estudados. A presença de hérnia foi o motivo de investigação em 60% daqueles diagnosticados na infância.

Shah et al.⁴, numa análise de 21 pacientes referiram que 62% (13 pacientes) eram portadoras de IA completa e apresentavam genitália externa feminina e hérnia inguinal. A hérnia foi diagnosticada na infância em 9 casos. Em 10, as gônadas eram palpáveis na região inguinal.

Viner et al.¹⁶ descreveram em seu estudo a presença de hérnia inguinal em 90% dos pacientes com a forma completa da síndrome, 31% unilateral e 59% bilateral, e em 80% destes casos havia a presença de testículos palpáveis na região inguinal. Todas essas pacientes apresentavam genitália externa feminina normal, sendo consideradas do sexo feminino. O achado dessa alta frequência de hérnias inguinais na forma completa da IA, unilaterais em cerca de metade dos casos, enfatiza a importância de se considerar a suspeita de insensibilidade androgênica em qualquer criança do sexo feminino com hérnia, sugerindo que em todos esses casos seja realizado um estudo citogenético para determinação do cariótipo da criança.

Bangsbohl et al.⁷ estudaram um total de 28 pacientes portadores de IA, dez dos quais foram investigados primariamente por hérnia inguinal. Destes, 5 eram menores de 1 ano quando primeiramente investigados, e os outros 5 casos, menores de 5 anos (média de idade de 2,7 anos).

Heller et al.²¹ relataram o caso de 1 paciente da raça negra que, aos 19 anos, foi submetida à orquiectomia, mas que já tinha um diagnóstico definitivo de IA desde os 3 meses de idade, descoberto durante uma herniorrafia inguinal bilateral.

Esclapes et al.⁸ encontraram 1 caso no qual havia 2 massas palpáveis e deslizantes na região inguinal, compatíveis com hérnias ou testículos, em uma

paciente de 20 anos de idade que consultou no setor de ginecologia por amenorréia primária.

O perfil hormonal da IA completa é clássico ². De acordo com Vilanova et al. ¹³ o perfil gonadotrófico da IA caracteriza-se por níveis elevados de LH (enquanto o FSH pode se encontrar normal ou elevado quando comparado ao homem normal), fato justificado provavelmente pelo fato de o eixo hipotálamo-hipofisário poder ser parcialmente sensível ao feedback negativo da testosterona, ou porque este não ocorre, já que o eixo hipotálamo-hipofisário, como os outros órgãos, é insensível aos androgênios ^{2, 13}. Conseqüentemente o controle do feedback do LH seria parcialmente exercido pelo estradiol secretado pelos testículos.

A testosterona é elevada como resultado dos altos níveis de secreção de LH enquanto o estradiol é elevado para um indivíduo masculino normal ^{2, 6}, mas inferior ao normal para mulheres ⁶. Estes níveis elevados de estrogênios se devem à secreção testicular de estrogênios elevada e à conversão periférica de testosterona em estrogênios ^{2, 6}. De acordo com Diaz et al. ² estes estrogênios também intervêm nos mecanismos reguladores de retroalimentação na secreção do LH cuja secreção aumenta imediatamente após a gonadectomia ou ao se administrar medicamentos anti-estrogênicos.

Segundo Parera ¹² a exploração hormonal no lactente e durante a fase pré-puberal deve ser realizada em condições basais e sob a estimulação com GCH. A testosterona basal deve estar elevada no lactente nos primeiros 3 meses. A resposta de secreção de testosterona à administração de GCH deve ser normal ou mesmo elevada e seus precursores, normais. A secreção de gonadotrofinas parece estar elevada durante o 1º ano de vida. A partir da puberdade, e no adulto, as concentrações de testosterona e estradiol são normais ou elevadas, os precursores de testosterona são normais e as gonadotrofinas elevadas. Afirma,

também, que na forma completa da IA as gonadotrofinas e a testosterona não são suprimidas com a administração de androgênios exógenos ¹².

Nebril et al. ¹¹ relataram o caso de 1 paciente de 45 anos, na qual foram detectados níveis elevados de testosterona (7.2 pg/ml), FSH (26.7 mUI/ml) e LH (35.8 mUI/ml). Chen ¹⁵, num relato de IA completa em gêmeas de 20 anos de idade, mostrou níveis de LH de 20.1 e 17.5 mUI/ml, FSH de 13.2 e 10.5 mUI/ml, estradiol de 24.4 e 27.7 pg/ml (normal para mulheres = 30 a 300 pg/ml) e testosterona de 5.68 e 5.39 ng/ml (normal para mulheres = 0.08 ng/ml).

Esclapes et al. ⁸ mostraram, em 2 mulheres de 20 e 19 anos, níveis elevados de testosterona, de 1.6 ng/ml e 0.9 ng/ml respectivamente, mostrando níveis também elevados de FSH (5.6 mUI/ml e 2.6 mUI/ml) e de LH (10.4 mUI/ml e 12.6 mUI/ml).

Koren et al. ⁵ em seu relato de paciente de 20 anos com a síndrome detectaram níveis de testosterona de 985 ng/dl (normal = 30 a 70 ng/dl em mulheres adultas e 300 a 1000 ng/dl em homens adultos), FSH de 13 mUI/ml (normal = 5 a 20 mUI/ml em mulheres na pré-menopausa) e LH de 37 mUI/ml (normal = 5 a 25 mUI/ml em mulheres na pré-menopausa ou em período não ovulatório).

Diaz et al. ² mostraram, em uma paciente de 17 anos, perfil hormonal com elevação dos androgênios acima dos valores normais masculinos, com gonadotrofinas hipofisárias dentro da normalidade. Após a gonadectomia, foi realizado acompanhamento destes valores, sem terapia de reposição hormonal por um período de 5 meses, observando-se diminuição total dos androgênios e estrogênios e grande aumento das gonadotrofinas hipofisárias.

Apesar da síndrome de IA completa ter sido descrita detalhadamente na literatura e ser amplamente conhecida, somente poucos casos de pacientes com a coexistência de estruturas remanescentes müllerianas têm sido publicados ^{15, 16,}

Sabe-se que a ação do FIM resulta na ausência de estruturas müllerianas, pois os derivados dos ductos de Müller só se desenvolvem na ausência deste fator ^{5, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 21, 24}. Esta substância é produzida pelos testículos e, durante a vida embrionária, determina a regressão do sistema ductal mülleriano no homem. Como os portadores desta síndrome são geneticamente do sexo masculino, o FIM determina a ausência de trompas, útero e porção superior da vagina ^{5, 20}. Devido ao fato de que a IA e a degeneração destas estruturas requerem mecanismos totalmente diferentes sua coexistência no mesmo paciente é rara ²⁴.

Conforme Styne ⁶ cistos de origem mülleriana ou wolffiana podem aparecer em 60% dos casos, remanescentes uterinos em 80% (geralmente anexos aos testículos) e em 33% trompas uterinas pouco desenvolvidas. Isto ocorre provavelmente devido a defeitos na ação do FIM.

De acordo com Parera ¹² e Swanson e Coronel ²⁴, o mecanismo para explicar este fato ainda é desconhecido, pois ainda não foi demonstrado se os androgênios tem ou não algum papel na regulação da secreção do FIM ou sobre o mecanismo de ação do mesmo. Parera ¹² sugeriu que possa ser devido à regulação da expressão do gene codificador deste fator.

Conforme Swanson e Coronel ²⁴, a descida testicular precoce no conduto peritônio-vaginal tende a remover as estruturas müllerianas do campo de ação do FIM. Apesar da proximidade necessária para a ação do FIM em humanos ser desconhecida, referiram que este tem ação local e unilateral. Mas esta teoria ainda é controversa. Devido ao constante aumento do número de pacientes com esta associação, sugeriram que exames histológicos minuciosos dos tecidos pélvicos podem resultar na conclusão de que ela pode ser mais comum do que previamente reconhecida.

Algumas teorias têm tentado explicar esta associação: a exposição intrauterina ao dietilstilbestrol (DES), pois comprovou-se que esta substância

pode bloquear a ação do FIM em ratos ²⁷; a exposição a altos níveis de estrogênio nas fases precoces do desenvolvimento embrionário, interferindo com a ação do FIM num mecanismo análogo ao da exposição ao DES ²⁴; e, por fim, uma deficiência na síntese, secreção ou funcionamento do FIM ²⁶. Esse defeito funcional envolveria uma mutação genética separada, o que parece improvável ^{21, 24}.

Chávez et al. ¹⁹ descreveram 2 casos de irmãs com a forma completa da síndrome, onde encontraram trompa uterina em apenas uma delas. Viner et al. ¹⁶ detectaram vestígios de útero em apenas 1 de 29 pacientes portadores da forma completa. Swanson e Coronel ²⁴ relataram 1 caso de um grau infreqüente de persistência destes remanescentes, no qual foi detectada durante a laparotomia a presença de útero rudimentar, sem cavidade endometrial ou colo, e 1 trompa, sem história de exposição pré-natal ao DES.

Oliveira et al. ²⁰, num relato de 5 casos da forma incompleta, encontraram útero rudimentar e trompas em apenas 1 caso. Heller et al. ²¹ relataram 1 caso no qual observaram um nódulo de tecido fibroso contendo uma trompa completamente formada, sugerindo que a presença destes remanescentes não seja um achado tão infreqüente quanto previamente proposto. Chen ¹⁵ descreveu a concomitância de IA e remanescentes müllerianos em gêmeas, com o achado de úteros bicornos conectados a estruturas tubulares, bilateralmente, em ambas e sugeriu que esta condição pode resultar de uma deficiência concomitante de FIM.

Na histologia gonadal o achado mais comum é de estrutura testicular, com ausência de espermatogênese (com túbulos seminíferos desprovidos de elementos espermatogênicos e diminuição do diâmetro tubular) ^{2, 3, 12} associada a uma hiperplasia das células de Leydig produtoras de testosterona ², com tendência a formarem aglomerados adenomatosos ^{3, 12}.

Nebril et al.¹¹ observaram tecido testicular com escasso parênquima, formado por túbulos seminíferos marcadamente atróficos e atapetados por células de Sertoli e ausência de elementos da série germinal. Foi observado também estroma edemaciado e fibroso e vasos de paredes grossas.

Bangsboll et al.⁷ encontraram, na histologia de 20 pacientes gonadectomizados, estruturas semelhantes a testículos, tipicamente imaturas, com poucas ou sem células germinativas, e ausência de neoplasias.

O tratamento requer correto diagnóstico etiológico. Se, classicamente, esperava-se até a puberdade por seus efeitos feminizantes, agora é recomendável a extirpação dos testículos, seja por laparotomia ou laparoscopia¹⁵, devido à grande tendência de degeneração e transformação neoplásicas a partir da 3ª década de vida^{2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 22}. Secundariamente, pode ser realizada a vaginoplastia nos casos de dispareunia para permitir uma vida sexual feminina normal^{6, 8}.

Alguns autores recomendaram que a gonadectomia seja realizada em idades precoces, tanto por razões psicológicas (trauma pela intervenção cirúrgica em idades púberes posteriores) quanto práticas, pela grande eficácia dos tratamentos hormonais substitutivos a partir da idade puberal^{4, 7, 12, 22}. Outros autores preconizaram que seja aguardado o final da puberdade para a realização da orquiectomia, pois além do risco de malignização ser consideravelmente baixo em idades pré-puberais (apesar de carcinoma in situ ter sido encontrado em pacientes pré-púberes)⁶, permite também que se atinja uma feminização mais fisiológica com estrogênios endógenos gonadais ao invés da administração exógena^{2, 5, 7, 9, 13, 14, 15, 17, 19, 20}. Nestes casos, é recomendado que sejam feitas biópsias seriadas até o momento de realização da orquiectomia^{2, 7}. Damiani e Setian³ referiram que o desenvolvimento mamário, que ocorre pela conversão de testosterona em estrogênios, tem sido outra justificativa para se extirpar os testículos apenas após a puberdade e assim, contar com a produção endógena de

estradiol na fase pré-puberal ³, porém, não consideram esta justificativa válida já que a terapia substitutiva não oferece dificuldades, obtendo também um adequado grau de feminização.

Na forma incompleta, a gonadectomia precoce deve ser indiscutivelmente realizada precocemente, pois é essencial para impedir a virilização durante a puberdade ⁵. Chen ¹⁵ preconizou que seja associada a remoção dos remanescentes müllerianos.

O problema em se escolher o momento ideal da gonadectomia envolve a necessidade de explicar ao paciente a razão para a realização do ato, no caso da fase puberal ⁶.

Bangsboll et al. ⁷ analisaram 20 pacientes: 12 foram gonadectomizados no momento do diagnóstico, 8 eram menores de 5 anos, 1 tinha 17 anos e 3 apresentavam massa pélvica palpável. Os 9 pacientes restantes tiveram suas gônadas removidas de 2 a 18 anos após terem o diagnóstico. A idade média da orquiectomia, nos casos em que não havia tumor palpável, foi de 7,5 anos.

Se os testículos forem removidos precocemente, a estrogênio-terapia deve ser instituída quando a puberdade iniciar-se e a dose hormonal deve ser baixa nos primeiros anos, como no tratamento de hipogonadismo hipogonadotrófico ⁶. Diaz et al. ² descreveram o uso de cerca de 1,25 mg ao dia após a orquiectomia em uma paciente de 17 anos.

A evolução desta doença, durante a puberdade e idade adulta, leva à ausência de espermatogênese e à hiperplasia das células de Leydig, produzindo incidência aumentada de neoplasias benignas e malignas como o carcinoma in situ, o seminoma e o adenoma de células de Sertoli e Leydig ¹².

Para Koren et al. ⁵, os testículos distópicos são mais susceptíveis de sofrer alterações do que os tópicos, já que o criptorquidismo masculino desenvolve neoplasias 3 a 14 vezes mais freqüentemente, com 3 picos de incidência: abaixo dos 10 anos, entre 20 e 40 anos e acima dos 60 anos. Em contraste, na IA, onde,

por definição, os testículos são retidos, a incidência de neoplasias é rara antes dos 30 anos, mas aumenta significativamente após esta idade ⁵.

O alto risco de malignização já havia sido publicado por Morris ¹ em seus primeiros relatos sobre a síndrome. Em 50 pacientes com IA e idade superior a 30 anos, foi encontrada incidência de tumores malignos (seminomas, teratomas malignos e tumores de células de Leydig) de 22% ^{1, 2, 5}. Manuel et al., citados por Diaz et al ² e Koren et al ⁵, calcularam um risco de malignização de 3,6% entre 25 e 30 anos, aumentando para 33% entre 30 e 50 anos.

Estimou-se, para as transformações malignas, uma incidência de 5% dos casos de IA ^{7, 8}. Os adenomas de células de Sertoli ocorrem em 25% dos casos ^{6, 7}, e tumores malignos em cerca de 10%, geralmente após a puberdade ⁶. De acordo com Bangsboll et al. ⁷, o seminoma é o tumor mais freqüentemente associado à IA e, apesar de confirmarem o risco de neoplasia, não encontraram nenhum caso de malignização em seu estudo.

Esclapes et al. ⁸ descreveram a ausência tubular de espermatogônias e a presença de proliferação de células de Sertoli, assim como abundantes células intersticiais de Leydig, com infiltração linfocitária difusa compatível com adenoma de células de Sertoli-Leydig à biópsia testicular de duas portadoras da síndrome com 19 e 20 anos de idade.

Apesar de elevado, o risco de malignização na IA completa ainda é menor do que na disgenesia gonadal, na qual a gonadectomia deve indiscutivelmente ser realizada no momento do diagnóstico sem interessar outros fatores ².

Por estarem em geral fenotipicamente identificadas, pessoal e socialmente, com o sexo feminino, por terem conduta psicossocial já determinada ⁸ e por haver resistência periférica a androgênios endógenos e exógenos ^{3, 6}, é norma geral que estes casos devem ser orientados para o sexo feminino ^{2, 3, 4, 6, 8, 11, 12, 19}. Para isto, é essencial a gonadectomia seguida de

terapia hormonal estrogênica, devido à importante diminuição dos estrogênios endógenos após a mesma. Isto é indispensável para evitar crises de identidade e alterações emocionais, existindo o risco, mesmo assim, de algum destes pacientes virem a ser em certo momento de seu desenvolvimento profissional revelados cromossomicamente (atletas, por exemplo), apresentando, então, conflitos psicossociais graves².

Deve-se explicar a estas pacientes a causa de sua esterilidade porém não está indicada a orientação quanto a seu verdadeiro sexo gonadal e genético^{8, 11}, para que sua boa adaptação ao comportamento feminino não seja prejudicada por ambigüidades e desorientações psicológicas⁸.

Diaz et al.², em seu relato, referiram ter sido necessário tratamento psicológico especializado para explicar à paciente sua impossibilidade fisiobiológica para a maternidade sem revelar, entretanto, a alteração sexual genética para se evitar um dano psicológico maior tanto à paciente quanto à sua família. Mas deve ser deixado claro para seus familiares a sua incapacidade de procriação podendo contudo preservar uma vida sexual normal.

3. OBJETIVO

Relatar 3 casos de insensibilidade androgênica completa associada à hérnia inguinal e fazer uma revisão atual da literatura.

4 . RELATO DE CASOS

CASO 1: criança pré-escolar, feminina, negra, procurou o serviço de cirurgia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) aos 3 anos de idade com queixa de aumento de volume em regiões inguinais aos esforços desde o 1º mês de vida. Nascida de parto normal, a termo, e sem intercorrências.

Após avaliação foi confirmada a presença de hérnia inguinal bilateral. Foi realizada a herniorrafia inguinal bilateral, durante a qual foram encontradas gônadas em ambos os sacos herniários e, então, submetidas à biópsia. O exame histológico comprovou serem estruturas testiculares imaturas.

A paciente foi encaminhada ao serviço de endocrinologia pediátrica para a investigação de síndrome de insensibilidade androgênica. Ao exame físico, apresentava genitália externa feminina normal. O seu cariótipo era 46 XY, e USG com ausência de útero ou trompas.

Sendo confirmado o diagnóstico de IA completa, foi submetida à orquiectomia bilateral aos 6 anos de idade e, por fim, iniciado acompanhamento clínico ambulatorial. Seus níveis hormonais 1 ano após a orquiectomia eram superiores aos normais²⁸, com FSH de 24.7 mUI/ml, LH de 6.46 mUI/ml.

Os pais foram informados sobre a condição clínica de sua filha.

CASO 2: lactente do sexo feminino, branca, com 30 dias, foi encaminhada ao serviço de cirurgia pediátrica do HIJG com diagnóstico de hérnia inguinal bilateral desde o nascimento e episódios de encarceramento freqüentes. Nascida a termo, de parto cesáreo, com circular de cordão, sem intercorrências gestacionais ou neonatais. Tinha história familiar de tios paternos inférteis com azospermia e oligospermia.

Apresentava, ao exame físico, aumento de volume em região inguinal, bilateralmente. Foi então submetida à herniorrafia inguinal bilateral, verificando-se a presença de gônada em ambos os sacos herniários. Foram realizadas biópsias e o exame anatomopatológico mostrou tratar-se de estruturas testiculares.

A paciente foi encaminhada ao serviço de endocrinologia pediátrica. Na avaliação, com 5 meses de idade, apresentava genitália externa feminina normal. Seu cariótipo (Figura 1) era 46 XY e a USG (Figura 2) mostrava útero de 7x13x14 milímetros (mm), com volume de 1,3 centímetros cúbicos (cm³) e gônadas direita e esquerda de 1 cm³ e 0.8 cm³, respectivamente.

Com o diagnóstico de IA completa, foi realizado novo procedimento cirúrgico, de exérese bilateral das gônadas, no qual foi também encontrada a presença de trompas uterinas. O estudo histológico confirmou tratar-se de testículos.

Na avaliação endocrinológica pós-operatória, apresentava índices hormonais adequados para a idade 28, com LH de 0.4 mUI/ml, FSH de 1.6 mUI/ml, estradiol inferior a 0.05 nmol/l e testosterona total de 0.34 ng/dl.

Nova avaliação hormonal foi realizada aos 5 anos de idade, mostrando níveis elevados de LH e FSH²⁸, de 0.46 mUI/l e 29.54 mUI/l, respectivamente, e estradiol inferior a 0.05 nmol/l.

Os pais foram informados sobre a condição clínica de sua filha.

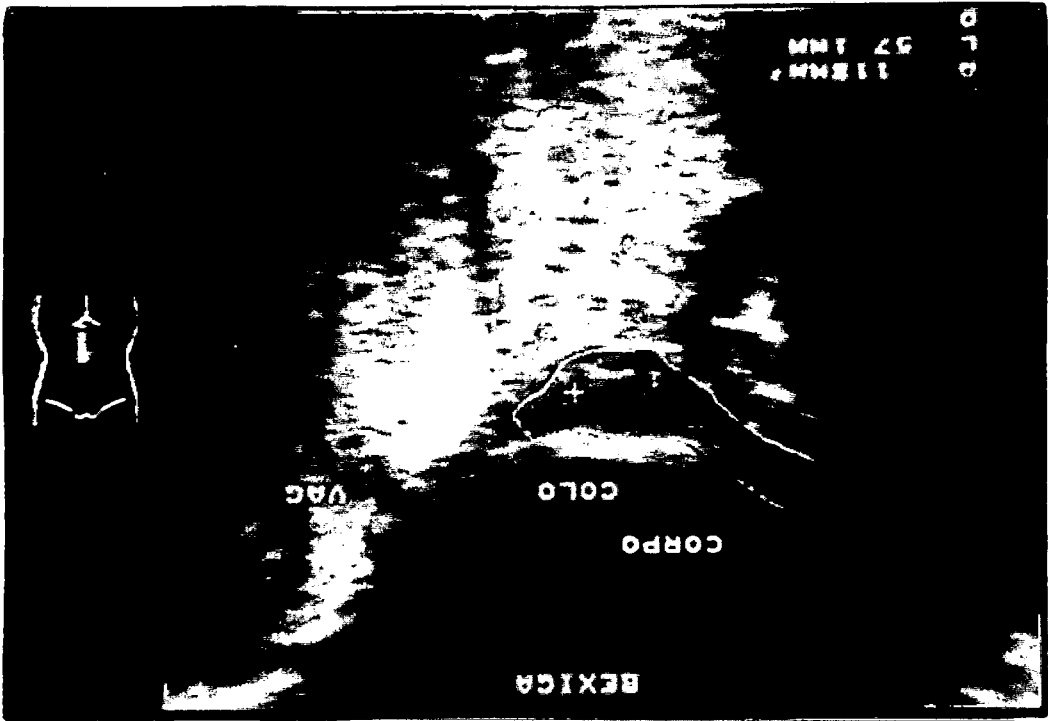


Figura 2 – Ultra-sonografia mostrando útero

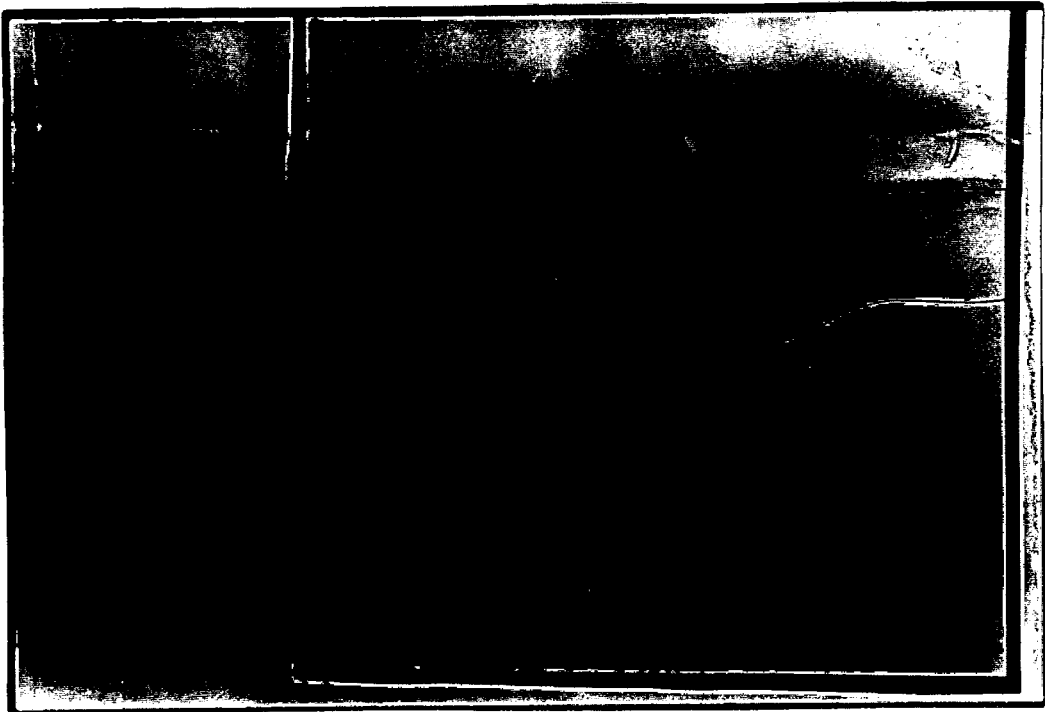


Figura 1 – Estudo citogenético mostrando a presença dos cromossomos X e Y

CASO 3: criança com 8 anos de idade, feminina, branca, foi encaminhada ao serviço de endocrinologia pediátrica para a investigação de IA por apresentar uma irmã com este diagnóstico(caso 2). Tinha história familiar de 2 tios paternos inférteis com azospermia e oligoespermia.

Era a primeira de 3 irmãs, nascida a termo, de parto normal, portadora de luxação congênita de quadril. Aos 10 meses foi submetida à herniorrafia inguinal bilateral, na qual não foi notada a presença de gônadas nos sacos herniários.

Foi realizada investigação clínica que, ao exame físico, mostrava genitália externa feminina normal. A avaliação laboratorial mostrou níveis de estradiol de 0,06 nmol/l testosterona total de 0.36ng/dl, ambos, adequados para a idade²⁸, e índices elevados de FSH e LH, de 7.3 e 1.3mUI/ml, respectivamente²⁸, indicativos de hipogonadismo hipergonadotrófico.

A USG (Figura 3) não identificava útero e as gônadas direita e esquerda apresentavam volumes de 1.5cm³ e 0.9 cm³, respectivamente.

O estudo citogenético (Figura 4) mostrou um cariótipo 46 XY e confirmou o diagnóstico de IA completa. Foi encaminhada à cirurgia pediátrica para ser submetida à gonadectomia.

No ato cirúrgico foram identificadas gônadas com aspecto macroscópico de testículos, e o exame histológico confirmou serem estruturas testiculares.

Aos 9 anos foi submetida à nova avaliação clínica, encontrando-se uma menina de 44.5 quilogramas (kg) e 161 cm (alta estatura para a idade)²⁸, com telarca e pubarca grau I. A avaliação hormonal mostrava FSH de 93.25 mUI/ml, LH de 8.14 mUI/ml, ambos elevados²⁸, e estradiol inferior a 0.05 nmol/l. Foi instituída terapia de reposição hormonal com estrogênios conjugados, com dose inicial de 0,3 mg via oral, ao dia.

Os pais foram informados sobre a condição clínica da criança.



Figura 3 – Ultra-sonografia com ausência de útero

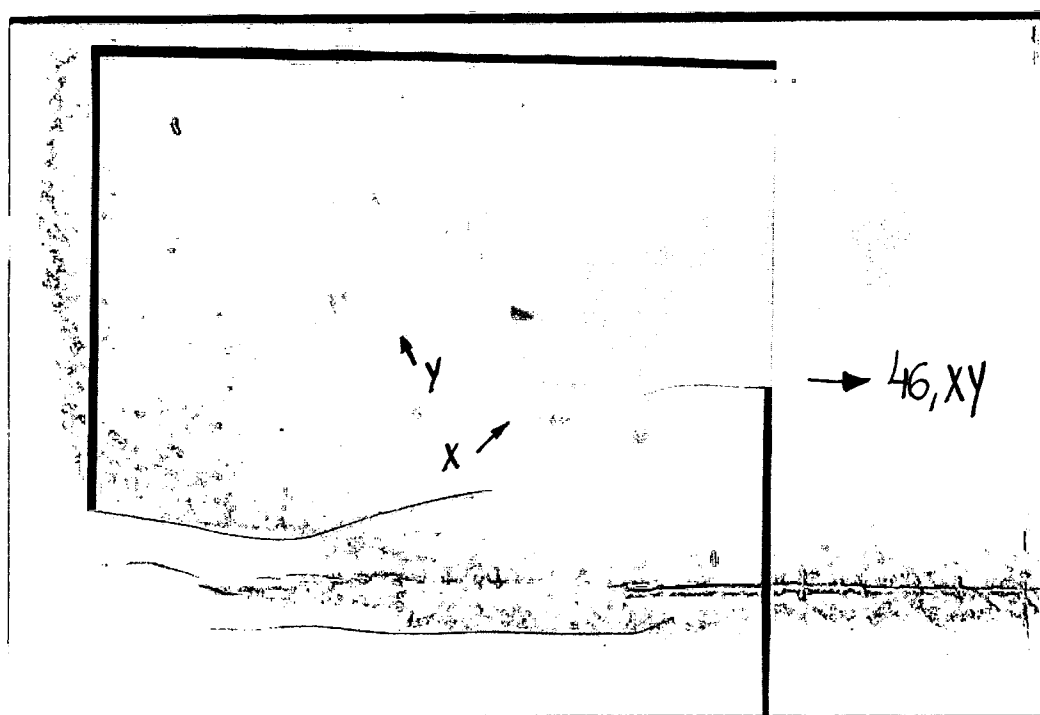


Figura 2 – Estudo citogenético mostrando a presença dos cromossomos X e Y

5 . DISCUSSÃO

A IA completa tem sido descrita como a total resistência periférica à ação de androgênios testiculares ^{2, 3, 4, 5, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 19} em um indivíduo com cariótipo 46 XY, impedindo a formação de estruturas internas e externas masculinas e levando à formação de genitália externa e caracteres sexuais secundários femininos ^{2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20}. Nesse estudo os 3 casos apresentavam história clínica, apenas, de hérnia inguinal e ao exame físico fenótipo feminino normal, porém avaliação citogenética 46 XY, compatível com o sexo gonadal masculino.

Por gerar um fenótipo feminino normal, a IA completa pode passar despercebida por anos, sendo somente investigada durante ou após a puberdade devido à queixa de amenorréia primária, ou ser diagnosticada em períodos precoces da infância devido à sua associação comum com hérnia inguinal ^{2, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 20}.

Bangsboll et al. ⁷ referiram que cerca de 50% dos pacientes com a síndrome são investigados em decorrência da presença de hérnia inguinal. Vilanova et al. ¹³ descreveram a presença de hérnia inguinal bilateral em 54% dos casos estudados. Shah et al. ⁴ referiram incidência de 62% para IA completa, todos com genitália externa feminina e hérnia inguinal e, em cerca de 50% dos casos estudados as gônadas eram palpáveis na região inguinal.

Viner et al. ¹⁶ detectaram a presença de hérnia inguinal em 90% dos pacientes com a forma completa da síndrome, 31% unilateral e 59% bilateral, e em 80% destes casos havia a presença de testículos palpáveis na região inguinal.

No presente relato, a suspeita diagnóstica de IA, em 2 casos , surgiu a partir do achado intra-operatório de gônada no saco herniário durante cirurgia de

herniorrafia inguinal em crianças. Esse achado esteve de acordo com os relatos da literatura, ratificando a importância de o cirurgião conhecer bem a IA, realizando a biópsia da gônada eventualmente presente no saco herniário.

A IA é transmitida como herança autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22}, e tem sido sugerida a presença de história familiar positiva em 2/3 dos casos². Nesse estudo, em 1 caso o diagnóstico foi realizado, posteriormente à herniorrafia inguinal bilateral sem a presença de gônadas nos sacos herniários, em decorrência da história familiar, corroborando os achados da literatura pesquisada.

Dentre os casos relatados neste trabalho, 2 pacientes eram irmãs e tinham história familiar de tios paternos com infertilidade, fato este que inicialmente poderia sugerir a presença da forma incompleta da síndrome em outros membros da família^{2, 10, 12}. Porém, isto foi contestado por Vilanova et al.¹³, que referiram que as formas completa e incompleta não ocorreriam em uma mesma família. Esse fato, também, está em desacordo com Chávez et al.¹⁹, que afirmaram que a mulher que tem 2 filhos afetados seria portadora obrigatória do gene anômalo, o que sugeriria que nos 2 casos referidos a mãe seria a transmissora do distúrbio, divergindo do achado familiar no lado paterno da família. Poder-se-ia tentar explicar a relação com a infertilidade dos tios a partir da ocorrência de novas mutações, que, de acordo com Parera¹², ocorrem em geral durante a meiose masculina. Mas, para isto a mutação teria que ter sido originada a partir do avô materno, que teria transmitido o gene à sua filha que, sendo então a portadora, o transmitiria a seus filhos com cariótipo XY, o que também não explica a história familiar dos 2 casos. Dessa maneira, é provável que a infertilidade dos tios paternos não seja relacionada à IA. No caso 1, não havia a história familiar da síndrome, o que poderia sugerir a ocorrência de mutação.

Na literatura pesquisada era referido que o diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, avaliações endocrinológica e citogenética e, por fim,

num exame pélvico adequado, em geral por USG e no exame histológico das gônadas ^{4, 5, 11, 15, 16, 18}. Estes exames foram realizados nos 3 casos durante a investigação clínica da síndrome.

Na histologia gonadal dos portadores desta síndrome o achado mais comum é o de uma estrutura testicular ^{2, 3, 12}. Biópsia gonadal foi realizada em 2 casos durante a herniorrafia inguinal, e, em 1 caso, após ter-se detectado a história familiar positiva. Em todos os casos, foi confirmado tratar-se de testículos. Esse fato está de acordo com os relatos da literatura, confirmando a importância do exame histológico das gônadas encontradas no saco herniário de meninas.

Avaliação hormonal anterior à orquiectomia foi realizada apenas no 3º caso e mostrava taxas de gonadotrofinas aumentadas, o que confere com o perfil hormonal da síndrome descrito na literatura ^{2, 5, 8, 11, 12, 13, 15}.

Somente poucos casos de pacientes com a coexistência de remanescentes müllerianos têm sido publicados ^{15, 16, 19, 20, 21, 24}. Neste relato foi realizada USG pélvica nos 3 casos a fim de se identificar tais estruturas, mas foi detectada a presença de útero e trompas apenas no caso 2.

Alguns autores recomendaram que a gonadectomia seja realizada em idades precoces, tanto por razões psicológicas quanto práticas, já que os tratamentos hormonais substitutivos a partir da idade puberal são de grande eficácia ^{3, 4, 7, 12, 22}. Outros autores preconizaram o final da puberdade para a realização da orquiectomia, pelo baixo risco de malignização em idades pré-puberais ⁶ e para se atingir uma feminização mais fisiológica com estrogênios endógenos gonadais ao invés de se tentar a administração de formas exógenas ^{2, 5, 7, 9, 13, 14, 15, 17, 19, 20}. Nos 3 casos relatados optou-se pela orquiectomia precoce, pois sabe-se que testículos distópicos são mais susceptíveis a alterações do que os tópicos, já que no criptorquidismo masculino desenvolvem-se neoplasias mais freqüentemente do que em homens normais, com 1 pico de incidência

abaixo dos 10 anos ⁵ e, além disso, estima-se que as transformações malignas testiculares ocorram com uma incidência de 5% dos casos de IA ^{7, 8}. Bangsbo et al. ⁷ referiram o seminoma como o tumor mais freqüentemente associado à IA.

A avaliação hormonal realizada após a orquiectomia mostrou altas taxas de FSH e LH. No caso 3, onde foi realizada avaliação também no pré-operatório, observou-se um considerável aumento das gonadotrofinas hipofisárias, concordando com os achados de Diaz et al. ², que referiram aumento das mesmas após a exérese cirúrgica das gônadas.

De acordo com Styne ⁶, se os testículos forem removidos precocemente, a estrogênio terapia deve ser instituída quando iniciar-se a puberdade e a dose hormonal deve ser baixa no início da mesma, sendo que Diaz et al. ² descreveram o uso de cerca de 1,25 mg ao dia após a orquiectomia. A reposição hormonal estrogênica foi instituída somente no 3º caso, inicialmente em baixa dosagem (0,3 mg ao dia), pois foi a única paciente que, até o momento, atingiu a puberdade.

É consenso entre os autores que esses casos devem ser orientados para o sexo feminino ^{2, 3, 4, 6, 8, 11, 12, 19}. Diaz et al. ² preconizaram que deve ser esclarecido aos familiares dos pacientes a sua incapacidade de procriação podendo contudo preservar uma vida sexual normal. Neste trabalho, por terem sido inicialmente identificadas fenotípica e socialmente como meninas, optou-se pela manutenção deste sexo, e foi explicado aos pais a causa de sua esterilidade.

6 . REFERÊNCIAS

1. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudo hermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:1192-1211.
2. Diaz GC, Castañon JN, Serrano MAC, Fuentes LRR. Feminización testicular. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Presentación de un caso. *Ginec Obst Mex* 1994;62:269-273.
3. Damiani D, Setian N. Anomalias do desenvolvimento do sexo. In: Maksoud JG, *Cirurgia pediátrica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998 p.1118-33.
4. Shah R, Woolley MM, Costin G. Testicular feminization: the androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr Surg* 1992;27(6):757-60.
5. Koren AT, Lautin EM, Kutcher R, Rozenblit A, Banerjee TD. Testicular feminization: radiologic considerations in a unique form of cryptorchidism. *Abdom Imag* 1996;21:272-4.
6. Styne DM. The testes: disorders of sexual differentiation and puberty. In: Sperling MA, *Pediatric Endocrinology*. 1ª ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1996 p.423-76.
7. Bangsboll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinski M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(1):63-6.
8. Esclapes VB, Garcia JF, Encinas JL, Matoses MG, Marcos MS, Cortina FM, et al. Síndrome de feminización testicular completo: a propósito de dos nuevos casos. *Arch Esp Urol* 1992;45(2):145-48.
9. Velidedeoglu HV, Coskunfirat OK, Bozdogan MN, Sahin Ü, Türkgüven Y. The surgical management of incomplete testicular feminization syndrome in three sisters. *Br J Plast Surg* 1997;50:212-6.

10. Damiani D. Estados Intersexuais. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP, Endocrinologia para o pediatra. 2^a ed. São Paulo: Atheneu; 1998 p. 195-208.
11. Nebril BA, Mera AC, Simó IR, Mariña JF, Freijoso CG. Mujer com hernia inguinal bilateral irreductible. Rev Clin Esp 1997;197(6):453-5.
12. Parera LA. Anomalias de la diferenciación sexual. In: Arias MP, Renom JÁ, Parera LA, Guadarrama EB, Sánchez MB, Frías EC, et al., Tratado de Endocrinología pediátrica. 2^a ed. Madrid: Diaz de Santos; 1997 p.785-815.
13. Vilanova MSV, Ferrari RA, Martelli LC, Moura MD, Sá MFS. Síndrome da insensibilidade androgênica: estudo comparativo entre as formas completa e incompleta. Reprodução 1994;9(2):153-8.
14. Obianwu CW, Palter SF, Bruno Jr AA. Bilateral laparoscopic gonadectomy in a patient with complete androgen insensitivity - a case report. J Reprod Med 1996;41:270-2.
15. Chen FP. Testicular feminization with incomplete Müllerian regression in twin patients: laparoscopic diagnosis and treatment. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75(3):304-7.
16. Viner RM, Teoh Y, Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnostic procedures and management in the UK. Arch Dis Child 1997;77(4):305-9.
17. Handa N, Nagasaki A, Tsunoda M, Ohgami H, Kawanami T, Sueishi K, et al. Yolk sac tumor in a case of testicular feminization syndrome. J Pediatr Surg 1995;30(9):1366-7.
18. Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Arch Dis Child 1993;68(3):343-4.
19. Chávez EE, Castillo RZ, Serrano SC, Chagoyán OCT, Benítez CB, Moysen AZ. Dos casos de feminización testicular. Rev Mex Pediatr 1993; 60(2):63-6.

- 20.Oliveira RR, Barros CN, Gomes CF, Nascimento CH, Spinelli EMR, Ferraz F, et al. Síndrome dos testículos feminizantes. *Reprod Climat* 1996;11(1):45-7.
- 21.Heller DS, Ranzini A, Futterweit W, Dottino P, Deligdisch L. Müllerian remnants in complete androgen insensitivity syndrome. *Int J Fertil* 1992;37(5):283-5.
- 22.Ramirez F, Salazar S, Madurga B, Ibañez R, Perea JMB, Gines JF. Síndrome de feminización testicular completa. A propósito de un caso. *Arch Esp Urol* 1993;46(8):735-7.
- 23.Knoke I, Jakubiczka S, Ottersen T, Göppinger A, Wieacker P. A(870)E mutation of the androgen receptor gene in a patient with complete androgen insensitivity syndrome and Sertoli cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;98(2):139-141.
24. Swanson ML, Coronel EH. Complete androgen insensitivity with persistent Müllerian structures - a case report. *J Reprod Med* 1993;7(38):565-8.
- 25.McNeill SA, O'Donnell M, Donat R, Lessells A, Hargreave TB. Estrogen secretion from a malignant sex cord stromal tumor in a patient with complete androgen insensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(6):1541-2.
- 26.Oka M, Katabuchi H, Munemura M, Mizumoto I, Maeyama M. An unusual case of male pseudohermaphroditism: complete testicular feminization associated with incomplete differentiation of the Müllerian duct. *Fertil Steril* 1984;41:154-6.
- 27.Kobayashi B. Induction of Müllerian duct derivatives in testicular feminized (Tfm) mice by prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Anat Embryol (Berl)* 1984;169:35-9.

28. Parera LA, Ybern MLG. Valores de referência en endocrinología pediátrica. In: Arias MP, Renom JÁ, Parera LA, Guadarrama EB, Sánchez MB, Frías EC, et al., Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2ª ed. Madrid: Diaz de Santos; 1997 p. 1293-1358.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas foram da Convenção de Vancouver – Canadá, conforme a 5ª edição, com algumas adaptações: Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos Uniformes para Originais submetidos a Revistas Biomédicas, publicadas no Jornal de Pediatria em 1997; 213-24.

RESUMO

A síndrome de insensibilidade androgênica (IA) é transmitida geneticamente como herança autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X, sendo originada de um transtorno na ação androgênica periférica devido a um defeito nos receptores teciduais de androgênio. É caracterizada por se apresentar em indivíduos que, apesar de terem testículos, reproduzem parcial ou completamente um fenótipo feminino.

A forma completa da síndrome representa a total resistência periférica à ação de androgênios testiculares em um indivíduo com cariótipo 46 XY, impedindo a formação de estruturas internas e externas masculinas e levando à formação de genitália externa e caracteres sexuais secundários femininos.

Geralmente é investigada durante ou após a puberdade devido à queixa de amenorréia primária, ou diagnosticada em períodos precoces da infância devido à sua associação comum com hérnia inguinal.

São relatados 3 casos de pacientes femininas, duas das quais, irmãs, atendidas nos serviços de cirurgia pediátrica e endocrinologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, que tiveram o diagnóstico de insensibilidade androgênica completa na infância em decorrência da presença de hérnia inguinal com a presença de testículos nos sacos herniários.

Foi realizada revisão da literatura atual, sobre diversos aspectos da forma completa desta síndrome, no que diz respeito ao quadro clínico e manuseio, a fim de alertar o profissional para o diagnóstico precoce desta doença, evitando, assim, problemas complexos e traumatizantes para o indivíduo e sua família.

SUMMARY

The androgen insensitivity (AI) is a genetically transmitted syndrome with recessive autosomic X-linked inheritance, originated by a change in the peripheral androgenic action due to an abnormality in the androgen tissue receptors. It is characterized for developing in individuals that, although have testicles, reproduce partially or completely a female phenotype.

The full condition of the syndrome is a complete peripheral resistance to the action of the testicular androgens in an individual with 46 XY karyotype, impeding the formation of masculine inner and external structures and leading to the formation of outer genitalia and female secondary sexual features.

It is generally investigated through or after puberty because of primary ammenorhea complaints or precociously diagnosed in childhood because of its regular association with inguinal hernia.

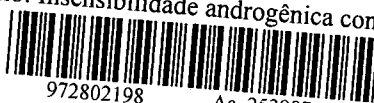
Three cases of female patients are related in which two of them are sisters and were assisted in the pediatric surgery and endocrinology wards of the Hospital Infantil Joana de Gusmão, in Florianópolis, Santa Catarina. They were diagnosed with full androgenic insensitivity in childhood due to the presence of inguinal hernia corrected surgically and verifying the existence of testicles in the hernia.

The present literature on various aspects of the full syndrome condition was studied focusing its clinical features and handle in order to alert the professional to the precocious diagnosis of the disease avoiding that way, complex and traumatizing problems to the individual as well as to his family.

TCC
UFSC
PE
0391

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC PE 0391
Autor: Queirós, Raquel Ca
Título: Insensibilidade androgênica comp



972802198

Ac. 253987

Ex.1 UFSC BSCCSM